

Codeína en insuficiencia renal. A propósito de un caso

Pilar Lafarga (*)
Capilla Cruz (**)

Resumen

El metabolismo de los fármacos opiáceos es fundamentalmente hepático, no obstante, los metabolitos activos pueden acumularse en insuficiencia renal y producir narcosis y depresión respiratoria.

Se presenta un caso clínico de intoxicación por codeína administrada a un paciente renal como pauta analgésica para cefalea postpunción dural.

Se revisa la farmacocinética de la codeína en relación con la función renal y se describen los métodos diagnósticos para la detección de opiáceos y sus metabolitos. Consideramos necesario reducir las dosis de opiáceos, adaptándose a las características del paciente y a su función renal, evitando establecer una pauta fija en su administración.

Palabras clave: Analgésicos opiáceos. Codeína. Morfina 6-glucurónido. Fallo renal.

Summary

The metabolism of the opiates is basically hepatic, this notwithstanding, their active metabolites can accumulate in renal failure and produce narcosis and respiratory

depression.

A case is reported of intoxication by codeine given as an analgesic to a renal patient for headache after dural puncture. The pharmacokinetics of codeine is reviewed in relation to renal function and diagnostics methods are described for the detection of opiates and their metabolites. We consider it necessary to reduce the doses of opiates, adjusting then to the characteristics of any given patient and his renal function, therefore avoiding a fixed established dose.

Key words: Opiates analgesics. Codeine. Morphine 6-glucuronide. Kidney failure.

Introducción

Se han descrito cuadros de analgesia, sedación y depresión respiratoria, prolongados y profundos, en pacientes con insuficiencia renal que recibieron tratamiento con mórnicos^{1, 2, 3}. En principio estos efectos fueron atribuidos al propio fármaco. Un hecho comprobado es que los pacientes en fallo renal no son capaces de eliminar normalmente los analgésicos opiáceos y sus efectos resultan prolongados. Es la morfina el opiáceo más ampliamente estudiado y, tras su administración a estos pacientes, puede observarse un estado de narcosis en ausencia o con bajos niveles de morfina en plasma^{4, 5}. Son los metabolitos de la morfina los que se hallan en

(*) Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

(**) Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Fundación Puigvert. Barcelona.

concentraciones elevadas, demostrando los estudios farmacocinéticos cómo la mayor duración de la morfina se debe a un fallo en la excreción renal de estos metabolitos con actividad opioide, dado que la vida media y el clearance de la morfina no se modifican en fallo renal^{6, 7, 8}.

Un opiáceo de uso clínico común es la codeína. A pesar de haberse observado también estados de narcosis severa tras dosis terapéuticas en fracaso renal, son menores los conocimientos farmacocinéticos acerca de este fármaco de uso habitual⁹. El estudio de sus metabolitos no está totalmente aclarado y quizá se deba atribuir la aparición de efectos adversos al defecto en su eliminación renal cuando ésta se halla comprometida^{10, 11}.

Se presenta un caso de depresión respiratoria y narcosis, tras la administración oral de codeína a dosis terapéuticas, en un paciente con fallo renal crónico.

Caso clínico

Varón de 63 años, bajo terapia de hemodiálisis periódica por nefropatía secundaria a hipertensión, es sometido a resección transuretral por adenoma prostático bajo anestesia intradural.

Como medicación habitual se le administraban fármacos antihipertensivos y una benzodiacepina (cloracepato dipotásico, 5 mg/24 h, vía oral).

Los datos bioquímicos previos a la intervención reflejaban anemia normocrómica y moderada hipoproteïnemia, siendo la función hepática normal.

A las 24 horas del postoperatorio, el paciente presentó cefalea postpunción, recibiendo fosfato de codeína 30 mg/6 h, vía oral, y Paracetamol 650 mg/6 h, vía oral. Cuando habían transcurrido 48 horas de iniciarse el tratamiento, el paciente sufre deterioro progresivo del nivel de conciencia y afectación de la función respiratoria. A la exploración física se observa miosis bilateral y simétrica, hipotonía e hiporreflexia, alternando con movimientos mioclónicos incontrolados, acompañados de

hipotensión arterial, bradicardia y bradipnea. A la auscultación pulmonar destacaba la presencia de abundantes roncus dispersos por todos los campos pulmonares.

Ante el cuadro de intoxicación por codeína, ingresa en la Unidad de Reanimación para recibir soporte ventilatorio y hemodinámico.

En la analítica general realizada no existían alteraciones significativas, salvo la gasometría arterial que mostraba acidosis respiratoria (Figura 1).

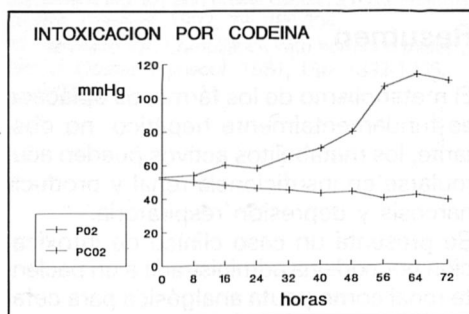


Figura 1. Afectación de gases arteriales en las 72 horas iniciales en Unidad de Reanimación.

Iniciamos la reversión de la depresión respiratoria mediante la administración de clorhidrato de naloxona 0,4 mg en bolus, apreciándose una mejoría de la respiración y aumento del diámetro pupilar, así como una leve recuperación del nivel de conciencia. Fue necesaria una dosis adicional igual a la anterior a los veinte minutos para obtener una similar respuesta (Figura 2). A continuación se instauró una perfusión de naloxona a dosis iniciales de 3 µg/kg/h, junto a medidas generales de fisioterapia respiratoria, hasta conseguir la normalización de la frecuencia respiratoria a las 48 horas (Figura 3).

Con la administración de naloxona se presentó hipertensión arterial que controlamos mediante fármacos antagonistas y vasodilatadores (Figura 4).

La confirmación diagnóstica se realizó por inmunoanálisis, detectándose la presencia de morfínicos en las muestras de sangre y orina.

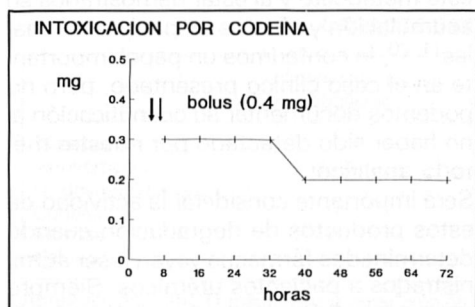


Figura 2. Tratamiento con Naloxona. Dos bolos iniciales seguidos de perfusión continua.

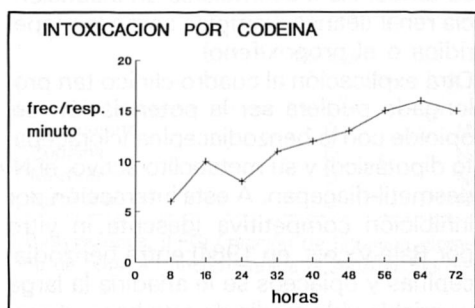


Figura 3. Descenso de la frecuencia respiratoria en las 72 horas iniciales en Unidad de Reanimación.

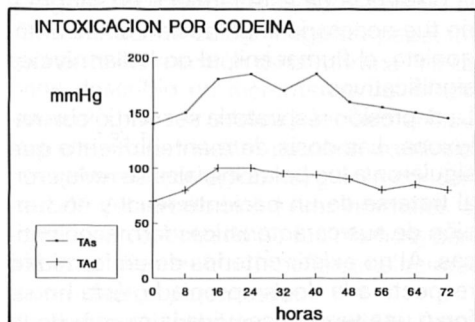


Figura 4. Hipertensión arterial durante tratamiento con Naloxona.

A los ocho días de su estancia en Reanimación, fue dado de alta.

Discusión

Las propiedades analgésicas del opio se conocen desde hace más de 5.000 años,

pero fue Robriquet en 1832 quien aisló la codeína de su alcaloide natural.

Numerosos fármacos se han sintetizado hasta la actualidad, siendo su característica común la de poseer afinidad por receptores opiáceos de cuya unión se derivan efectos similares a los de la morfina.

La codeína es metilmorfina, utilizada como analgésico, sola o asociada a otros analgésicos-antiinflamatorios, o como antitú-sígeno y antidiarreico.

Pocos opiáceos poseen una potencia analgésica tan elevada como la codeína por vía oral. Una vez absorbida, es metabolizada por O y N desmetilación en el hígado y excretada por el riñón en forma de metabolitos activos e inactivos. Una pequeña fracción (aproximadamente el 10 %) de la codeína administrada se desmetila, convirtiéndose en morfina, y ésta puede encontrarse en orina, bien en forma libre o conjugada con glucuronido tras dosis terapéuticas^{12, 13}.

Existen en la literatura descritos cuadros clínicos de intoxicación codeínica similares en cuanto a la gravedad de los signos y duración de la terapéutica; en ellos, o las dosis han sido superiores a las que recibió nuestro paciente (240 mg de codeína en total) o bien se asociaba a fármacos potenciadores^{14, 15}.

Fue Taylor, en 1975, quien observó por primera vez, en tres pacientes con insuficiencia renal crónica, depresión respiratoria de larga duración por un opiáceo, sulfato de morfina. Cabe especular sobre la causa que originó esta depresión, puesto que no se determinaron los valores del fármaco ni de sus metabolitos¹. Desde entonces, diversos trabajos se han orientado al estudio de la morfina en fracaso renal^{6, 7, 16}. Ya en 1983, Barnes y Goodwin¹⁷ muestran narcosis y depresión respiratoria en pacientes renales tras administración de codeína, atribuyendo lo observado a la acumulación de metabolitos activos y a una posible interacción entre la codeína y los péptidos opiáceos endógenos.

Recientemente (1987), Guay y cols. realizan un estudio farmacocinético de la codeína y sus metabolitos: normorfina,

morfina 6-glucuronido y codeína 6-glucuronido, en pacientes sometidos a hemodiálisis y pacientes con función renal normal. Estos autores obtienen alterados el volumen de distribución (casi el doble) y el tiempo medio de eliminación de los metabolitos en los pacientes en hemodiálisis, no encontrando cambios significativos en el clearance corporal total respecto a los sanos¹⁰. Resaltan la variable respuesta farmacológica de los pacientes sometidos a hemodiálisis por la existencia de factores característicos como el estado de hidratación, su menor compartimento central, los disturbios electrolíticos, patología asociada y terapia concomitante, destacándose además las variaciones individuales propias de estos pacientes, tal como reflejan otros trabajos¹¹.

Los estudios cinéticos realizados en pacientes con fallo renal^{18, 19}, muestran las características siguientes:

- a) La vida media de la codeína es de 2,5 a 3,5 horas, igual que en voluntarios sanos.
- b) El volumen de distribución está aumentado a 3-4 l/kg.
- c) No se elimina por hemodiálisis (inapreciable clínicamente).
- d) Sus efectos son antagonizados por la naloxona.
- e) Las dosis de codeína deberán reducirse según la fracción de filtración glomerular.

Postulamos que una causa de la depresión respiratoria y narcosis prolongada pudo deberse a la persistencia de metabolitos activos de la codeína, concretamente a la morfina 6-glucuronido²⁰. Este metabolito de alta polaridad se elimina normalmente por filtración glomerular, pero al estar retrasada su eliminación en insuficiencia renal pasa lentamente la barrera hematoencefálica, accediendo a zonas del tejido cerebral que, mediados por receptores μ -opiáceos, inducen depresión respiratoria y analgesia. Cuando se compara con la morfina, su potencia analgésica es 3,7 veces superior y es entre 5 a 10 veces más potente como inductora de depresión respiratoria^{21, 22}.

Debido, pues, a la elevada potencia de

este metabolito y al estar demostrados su acumulación y efectos en pacientes renales^{11, 20}, le conferimos un papel importante en el caso clínico presentado, pero no podemos documentar su cuantificación al no haber sido detectado por nuestro método analítico.

Será importante considerar la actividad de estos productos de degradación cuando determinados fármacos vayan a ser administrados a pacientes urémicos. Siempre que sea posible se tratarán con drogas eliminadas primariamente por metabolismo y que los metabolitos sean inactivos, dada su tendencia a acumularse en insuficiencia renal (léanse ejemplos como la meperidina o el propoxifeno).

Otra explicación al cuadro clínico tan prolongado pudiera ser la potenciación del opioide con la benzodiacepina (cloracepato dipotásico) y su metabolito activo, el N-desmetil-diacepan. A esta interacción por inhibición competitiva (descrita *in vitro* por Rale y cols. en 1984) entre benzodiacepinas y opiáceos se le añadiría la larga y variable vida media de esta benzodiacepina y la no eliminación por hemodiálisis (Tabla I). Se descartó por inmunoanálisis la presencia de este fármaco en sangre y no fue necesaria la utilización de su antagonista, el flumacénil, al no hallar niveles significativos.

La depresión respiratoria se revirtió con naloxona. Las dosis de mantenimiento que siguieron a los bolus iniciales se redujeron al tratarse de un paciente renal y en función de sus características farmacocinéticas. Al no existir criterios de uniformidad respecto a la dosis apropiada, ésta no se forzó una vez conseguida la mejora de la función respiratoria (Figura 4).

Ya hemos constatado, como efecto secundario de la naloxona, hipertensión arterial, que controlamos con calcioantagonistas y vasodilatadores (Figura 3). En un principio, esta hipertensión junto con los movimientos distónicos podían invocar lesión cerebral, debido a la situación hipóxica. La exploración neurológica descartó focalidad, ausencia de signos meníngeos, siendo normal el análisis del líquido cefalorra-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

	<i>Eliminación y metabolismo</i>	<i>Vida media (normal/IRCT) h</i>	<i>Unión a proteínas plasmáticas %</i>	<i>Volumen de distribución L/Kg</i>
Cloracepato (convertido a N. desmetildiacepan)	H (R)	36-200/?	?	?
Codeína	H	2,5-3,5/?	7	3-4
Morfina	H	3-4/no varía	35	3-4
Naloxona	H	1-1,5/?	54	3

Abreviaciones: (IRCT) Insuficiencia renal crónica terminal. (H) Hepático. (R) Renal.

TABLA II
AJUSTE A LA FUNCIÓN RENAL

	<i>Método</i>	<i>FFG ml/min</i>			<i>Suplemento para Diálisis</i>
		<i>> 50</i>	<i>10-50</i>	<i>< 50</i>	
Cloracepato	D	No	No	No	?
Codeína	D	No	75 ^a	50 ^a	?
Morfina	D	No	75 ^a	50 ^a	No (He)
Naloxona	D	No	No	No	?

Abreviaciones: (FFG) Fracción de filtración glomerular. (D) Método de reducción dosis. (He) Hemodiálisis.
Pie de nota: a - (incrementada la sensibilidad de la droga en IRC).

quídeo. No se procedió a continuar con exploraciones más específicas dada la favorable evolución del cuadro clínico.

Se cree que el calcio juega un papel importante en la acción de la morfina. Ya Levine describió un incremento del efecto narcótico de la codeína asociado a hipocalcemia²³. En nuestro paciente los niveles de calcemia corregidos según la concentración de seroalbúmina eran normales. El calcio sérico ionizado no fue medido, pero de estar disminuido debería considerarse como factor potenciador.

La disfunción hepática no modifica el metabolismo de los mórficos. Patwardhan y cols.^{24, 25} mostraron cómo con cirrosis moderada o severa no hay cambios en la cinética de la morfina; puede haber modificaciones si coexisten con otras drogas que interfieran el flujo hepático o alteren la actividad del citocromo hepático P-450, enzima que interviene en el metabolismo opiáceo^{26, 27}. No se dio esta situación en el caso presentado, ni hubo alteración en el funcionalismo hepático.

Utilizamos como método diagnóstico el inmunoanálisis, del cual disponíamos, solicitado para los fármacos que el paciente recibía como tratamiento previo al cuadro: codeína y benzodiacepinas, resultando sólo positivo para opiáceos. Continuamos diariamente con este método hasta que no detectó opiáceos y la situación clínica se resolvió favorablemente (ocho días).

No obstante, ante la sospecha de intoxicación por opiáceos, habrá que conocer y recurrir a técnicas más precisas, como son: fluorimetría, cromatografía de placa fina, cromatografía de gases, HPLC o cromatografía líquida de alta precisión y radioinmunoensayo diferencial (RIE).

Se pueden seleccionar dos para la confirmación diagnóstica, siendo la HPLC y el RIE los más utilizados por su mayor sensibilidad y/o especificidad^{28, 29}. Ambos métodos pueden diferenciar y cuantificar el opiáceo y sus metabolitos.

Es tanto más útil saber las limitaciones del método del que se disponga a la sofisticación técnica, pues nos ayudará a un se-

guro tratamiento y a una mejor aproximación a la realidad clínica.

Podemos concluir:

— Es esencial conocer los signos clínicos de intoxicación codeínica para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces.

— Deberán reducirse las dosis de opiáceos en insuficiencia renal. Evitar pautas fijas.

— Los metabolitos activos de determinados opiáceos pueden causar efectos similares o superiores al propio fármaco.

— Los niveles plasmáticos no siempre se corresponden con la clínica.

— No dar dosis suplementarias de morfina, codeína y naloxona en pacientes renales sometidos a diálisis.

Bibliografía

1. Don HF, Taylor P et al. Narcotic analgesic in anuric patients. *Anesthesiology* 1975; 42: 115-117.
2. Hand CW et al. Bupremorphine disposition in patients with renal impairment: simple and continuous dosing with special reference to metabolites. *Br. J. of Anesth.* 1990; 64: 276-282.
3. Park G et al. Dihydrocodeine: a reversible cause of renal failure? *Eur. J. of Anaesth.* 1988; 6: 303-314.
4. Hanks P et al. Explanation for potency of repeated oral doses of morphine. *The Lancet* 1987; 26: 723-724.
5. Osborne R et al. Analgesic activity of morphine 6-glucuronide. *The Lancet* 1988; 12: 828.
6. Chauvin M et al. Morphine Pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology* 1987; 66: 327-331.
7. Sear JW et al. Studies on morphine disposition. Influence of general anaesthesia on plasma concentrations of morphine and its metabolites. *Br. Jour Anesth.* 1989; 62: 22-27.
8. Sear JW et al. Studies on morphine disposition. Influence of general failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br. J. Anaesth.* 1988; 29: 31-40.
9. Martzke G et al. Codeina dosage in renal failure. *Clin. Pharm.* 1986; 5: 15-16.
10. Guay D et al. Codeine pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis patient. *Clin. Pharm.* 1987; 41: 222.
11. Guay D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 13: 63-71.
12. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit Panamericana. México 1986; 473-509.
13. Martindale E. Codeine sulphate. The Pharmaceutical Press, 29th Ed, London 1989; 1290-1298.
14. Yce-Yound, Koda-Kimba. Drug dosing in renal failure. The clinical use of drugs Applied. Ther INC 4th Ed, 1988; 575-585.
15. Findlay F et al. Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 24: 60-68.
16. Steven A et al. Extraction of narcotics by hemodialysis. *Reg. Anaesth. Scientif. Abstracts* 1990; 15: 14.
17. Barnes JN et al. Dihydrocodeina narcosis in renal failure. *Br. Med. J.* 1983; 286: 438-439.
18. Barnes JN et al. Opioid drugs and renal failure. *The Lancet* 1984; 29: 748.
19. Bennet WM. Drug prescribing in renal failure. Guidelines for adults. American College of Physicians, 1989; 50-61.
20. Osborne R et al. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine 6-glucuronide. *Brit. Med. J.* 1986; 292: 1548-1549.
21. Hasseltrom J et al. Long lasting respiratory depression induced by morphine 6-glucuronide. *Br. J. Clin. Pharm.* 1989; 27: 515-518.
22. Pelligrine D et al. Ventilatory effects of fourth cerebroventricular infusions of morphine-6 or morphine-3 glucuronide in the awake dog. *Anesthesiology* 1989; 71: 936-940.
23. Levine DF. Hypocalcaemia increases the narcotic effect of codeine. *Postgrad. Med. J.* 1989; 56: 736-737.
24. Patwardhan R et al. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1006-1011.
25. Bell M et al. Renal failure and the use of morphine in intensive care. *The Lancet* 1985; 6: 784-786.
26. Mc Quay et al. Metabolism of narcotics. *Br. Med. J.* 1984; 288: 237.
27. Puig M. Interacciones medicamentosas de los opiáceos: su importancia en anestesiología. *Rev. Esp. Anest. Rean.* 1990; 37: 56-59.
28. Jatlow P, Bailey D. Gradwohl's clinical laboratory. Methods and diagnosis. Syra Carp Calif 8th Ed 1989; 19: 387-432.
29. Swenson J et al. Determination of morphine, morphine-6-glucuronide and normorphine in plasma with high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J. of Chromatogr.* 1986; 375: 174-178.